

(19) НАРОДНА  
РЕПУБЛИКА  
БЪЛГАРИЯ



Институт за  
изобретения и  
рационализация

ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ  
ПО АВТОРСКО СВИДЕТЕЛСТВО

(11) Доп. към № (12) Разд. от №  
(21) Рег. № 18962 (22) Заявено на 09.11.71  
(46) Публикувано в бюлетин № на 10.11.73  
(45) Отпечатано на 29.03.78

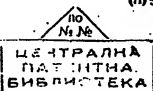
(11) 17385

(31) G 07 d 51/64  
51/70

(71) Заявитель:

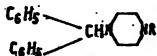
(72) Авторы:

Светлана Стоянова Зиколова  
Кирил Асенов Ениов  
Петър Николов Манолов  
София



(54) ПРОИЗВОДИ НА БЕНЗИЛДИРМИНИПЕРАЗИНА И МЕТОД  
ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО НИ

Изобретението се отнася до производни на бензилдирминипера-  
зина с обща формула I



в която R може да бъде алилов радикал с 2 до 8 въглеродни атома,  
алиленов радикал с 3 или 4 въглеродни атома, фенилалкилов или дифе-  
нилалкилов радикал с 2 или 3 въглеродни атома в алиловата верига,  
феноксиетил, нафтилетил, нафтилетилен, бензоил, p-хлор-  
бензоил, триетоксибензоил, бензилетилен, дифенилетилен, ди-  
фенилпропилен, нафтадиетил, циклохексил, циклопентил,  
диметиламиноетил, диметиламиноетил, пиперидиноетил или  
морфолиноетил остатък, включително и техните фармакологично пово-

17385

BEST AVAILABLE COPY



ние на половин до нест часа, до базите на съединения I.

Като кондензационно средство се използва найчесто от някои амини или друго вещество с базични свойства, като например  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , пиридин, триетиламин и др.

Получените бази I по обикновените методи, чрез разтваряне в подходящ разтворител и утаяване с подходящ разтвор от съответната киселина или прокухване с халогеноводород дават желаните от нас соли.

Две от съединенията:  $\text{N}^1$ -бензихидрил- $\text{N}^4$ -алилпириперазин (съединение № 7 от приложената таблица, с условен номер  $A_5 - 2$ ) и  $\text{N}^1$ -бензихидрил- $\text{N}^4$ -нафтацетилпириперазин (съединение № 22 от таблицата, с условен номер  $A_5 - 18$ ) са подложени на фармакологично проучване, обхващащо тестове за влияние върху сърдечно-съдовата система, вегетативната нервна система, гладката мускулатура и остра токсичност. Данните от проучванията показват, че съединенията са физиологично активни. Особено подчертан е вазодилатираният ефект върху венечните съдове и увеличението на коронарни дебит в епизод "ин-витро" на съединението  $A_5 - 2$ . Последното увеличава коронарни дебит на препарат от изолирано топлокръвно сърце средно със 160 % при контрола с прениламин - 108 % и цинарини - 104 % (сравненията са направени с оптимално действащите концентрации на последните два препарата). Следователно  $A_5 - 2$  в сравнение с прениламина и цинаринна предизвиква с около 50 % по-голямо увеличение на дебита.

Ч двете съединения упражняват известен симпатомитичен ефект, който при  $A_5 - 2$  е приблизително еднакъв с този на палазерина.

По отношение на вегетативната нервна система веществата имат слабо изразена активност. Върху уретанизирани котки съедине-

книга оказват протекторно хипотетично действие.

Токсичността на веществата, наречена в ЛД 50, е средно около 100 мг/кг за мишки при интравентрикуларно положение, определена по Кайбей. Резербицията им е добра. LD<sub>50</sub> - 2 мм индекса на резорбция около 2 и добра терапевтична ширина.

От този материал и предварителни фармакологични проучвания става ясно, че това са биологически активни вещества, които могат да бъдат обект на по-нататъшни проучвания с оглед създаването на нови ценни лекарствени средства.

Следващият е обща формула I с нови, неописани в литературата вещества. Значенията на R и точките на топене са дадени в таблица.

Следващият пример показва по-подробно изобретеното.

Пример: Получаване на N<sup>1</sup>-етил-N<sup>4</sup>-бензилдрил-пинеразин.

Към разтвор на 5,04 г (0,02 м) N-монобензилдрилпинеразин в 50 мл сух бензол, в присъствието на 2 г (0,024 м) NaHCO<sub>3</sub>, при бурно и нагряване на водни баня се изпраща за 80 минути разтвор на 3,1 (0,02 м) етилдрил в 50 мл сух бензол. Нагрява се и се барна още 4 часа. След охлаждане се филтрува и суши над Na<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>. От бензоалкил разтвор се утаява чрез продухване със сух хлороводород или с лентен разтвор на никринова киселина съответно хидрохлорид и нитрат.

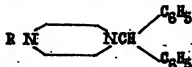
Хидрохлорид - т.т. 224-5° (p). Изчислен състав в %: C 64,55; H 7,87; N 7,93. Cl 20,12; намерено C 64,70; H 7,86; N 7,77; Cl 20,11.

Нитрат - т.т. 232-5° (p). Изчислен състав в %: C 56,42; H 4,67; N 15,12; намерено C 56,60; H 4,66; N 15,45.

Пример 2. Получаване на  $N^1 - (\beta\text{-фенил})\text{-этил-}N^4\text{-бензихидрил пиперазин}$ .

Към разтвор на 4 г (0,021 м) моно- $N-(\beta\text{-фенил})\text{-этил-}$ пиперазин и 80 мл сух бензол, в присъствие на 4 г (0,036 м) натриев карбонат при бързване и нагреване на водна баня, за около 30 минути се налива разтвор на 4 г (0,021 м) бензихидрилпиперазин в 20 мл сух бензол. Нагрява се и се бърза още 5 часа. След охлаждане и филтриране се були над натриев сулфат и се отделя пиперазин бензолат. Чрез от остатъка се разтваря в алкохол и о маслен разтвор на околлова на салила в етер се утаява сол на получената база. След прекратяване-ния се получава оксалат с т.т.  $184 - 186^\circ$ . Изчислено съдържание: C 64,93%, H 5,97%, N 5,22%. Измерено при анализ: C 64,58%, H 6,30%, N 4,89%.

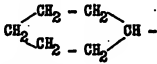
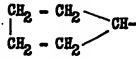
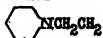

При този метод могат да се получат и всички съответни съединения, описани в таблицата.



ТАБЛИЦА

№ по ред	R	сол или база	Т.Т.
1	2	3	4
1	$CH_3CH_2 -$	хидрохлорид пипераз	$251-8^\circ$ (p) $233-8^\circ$ (p)

1	2	3	4
2	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	гидрохлорид оксалат тартарат	287-40° 128-80° 200-208° (p)
3	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	оксалат пикрат тартарат	105-8° (p) 218-21° (p) 198-200° (p)
4	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	оксалат пикрат тартарат	124-6° (p) 225-7° (p) 205-7° (p)
5	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	оксалат тартарат	140-2° (p) 202-4° (p)
6	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	оксалат тартарат	180-8° (p) 205-8° (p)
7	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2^-$	гидрохлорид	226-8°
8	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CH}_2^-$	оксалат пикрат	179-181° (p) 210-12° (p)
9	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	оксалат	184-6° (p)
10	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	оксалат пикрат	198-9° (p) 218-5°
11	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2^-$	оксалат	195-7° (p)
12	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2^-$	оксалат пикрат	230-88° (p) 288-90° (p)
13	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	оксалат	200-201° (p)
14	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	оксалат	192-4° (p)
15	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	оксалат	158-60° (p)
16	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}\cdot$	оксалат тартарат	140-42° 145-7°

1	2	3	4
17	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO-}$	хидрохлорид цитрат	287-40° 150-53° (p)
18	3,4,5- $-(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CO-}$	база	149-150°
19	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO-}$	база	141-3°
20	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCO-}$	либрат	188-190° (p)
21	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2\text{CO-}$	база хидрохлорид	113-5° 128-30°
22	$\alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CO-}$	база хидрохлорид	186-70° 257-9°
23		оксалат тартарат цитрат	198-5° (p) 180-2° 194-6° (p)
24		оксалат тартарат цитрат	186-8° (p) 180-82° (p) 100-102° (p)
25	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-}$	оксалат	167-169° (p)
26	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-}$	оксалат тартарат	154-6° (p) 174-6° (p)
27		оксалат тартарат	182-5° (p) 158-61° (p)
28		оксалат тартарат	160-2° (p) 160-3° (p)





в която X е хлор или бром, а R има дадените в претенции 1 значения, в присъствие на разтворител и алкално кондензационно средство, при обикновена температура или при нагряване, до съединения I, след което последните по желание се превръщат в соли на неорганични или органични киселини.

---

Издание на Института за изобретения и рационализация  
София, бул. "Народ" № 52

Гор. № 5589

Офсетова печатна база на ИИР

ТИРАЖ 200